

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Reference No.: 02-263JP (4010/38JP)

(Translation)

Japanese Laid-open Publication No. 54-135495

Publication date: October 20, 1979

Application number: 53-42678

Filing date: April 13, 1978

Applicant: Asahi Kasei Corporation

1. Title of the Invention

Medical Silicone Resin

2. Claims

An antithrombogenic medical material comprising a silicone resin containing prostaglandin E₁.

3. Detailed Description of the Invention

The present invention relates to a novel prostaglandin E₁-containing silicone resin which provides medical materials requiring antithrombogenicity, such as blood tubes, catheters, blood purifying membranes and artificial blood vessels.

Recently, artificial organs such as artificial kidney and artificial blood vessels have been remarkably developed, and have established one field in the surgical medicine, while the

SHUSAKU YAMAMOTO

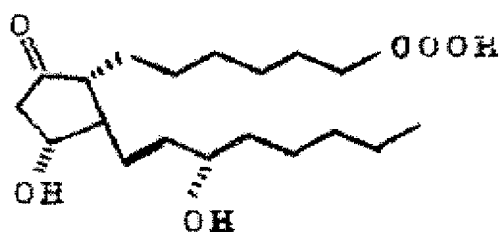
Your Reference No.: 02-263JP (4010/38JP)

prevention of thrombus formation caused by undesirable blood coagulation still remains as one main problem to be solved.

At present, while silicone resins are exemplified as one of polymeric materials having high antithrombogenicity, their antithrombogenicity is not still sufficient. Especially, it is difficult to suppress the aggregation of platelets regarded as one important process in thrombus formation.

While fillers such as finely-divided silica are added to silicone resins in order to improve their mechanical strength, these fillers are considered to promote thrombus formation. Filler-free silicone resins have been reviewed, and, additionally, inclusions such as heparin have been reviewed. However, no sufficient one has been obtained so far.

Prostaglandin E_1 is represented by the following formula:



Prostaglandin E_1 has many pharmacological activities such as inhibition of aggregation of platelets, contraction of smooth muscle, blood pressure reduction and antilipolytic action, and, above all, its strong platelet aggregation inhibitory activity is a characteristic feature which is not observed in other medicaments. However, prostaglandin E_1 has

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Reference No.: 02-263JP (4010/38JP)

poor stability with respect to heat, alkali and acid, and thus it is difficult to prepare a medicament therefrom.

The present inventors made dedicated investigations to try to improve the antithrombogenicity of a silicone resin by avoiding such a disadvantage of prostaglandin E_1 , and, additionally, drawing and utilizing only an advantage not observed in other medicaments, namely, the effect of inhibiting aggregation of platelets. As a result, the present inventors have found that the incorporation of prostaglandin E_1 in a silicone resin remarkably improves its stability, and, surprisingly, provides the effect that the reduction in platelets is remarkably suppressed during extracorporeal perfusion, and have completed the present invention.

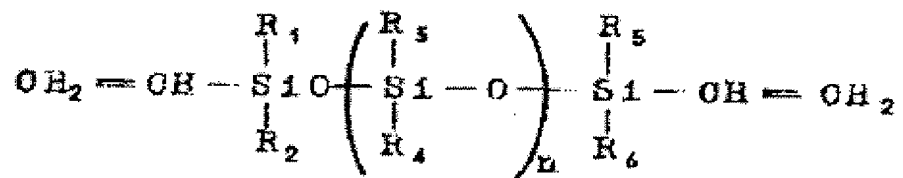
Namely, the present invention have been completed based on the finding that, even if sterilized, suppressed is the reduction in prostaglandin E_1 contained in a molded product of a silicone resin, produced by forming a mixed solution of prostaglandin E_1 with one ingredient of a multi-liquid hardenable silicone resin using a solution where prostaglandin E_1 is dissolved in an appropriate organic solvent, mixing the mixed solution with other ingredients of the silicone resin with stirring, then applying the mixture onto a glass plate, a tube inner surface or a braided cord, evaporating the solvent, and thereafter hardening the silicone resin under an appropriate

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Reference No.: 02-263JP (4010/38JP)

temperature condition; or a prostaglandin E₁-containing silicone resin obtained by evaporating the solvent from the mixed solution, thereafter mixing the resultant with other ingredients of the silicone resin with stirring, and then applying and hardening the mixture. One obtained by incorporating prostaglandin E₁ in a silicone resin according to the present invention is remarkably stabilized in terms of the prostaglandin E₁ contained.

As a hardenable silicone resin used in the present invention, any resin may be used so long as the resin is hardened under the temperature condition milder than 120°C, 1 hour, more preferably the temperature condition of 100°C, 30 minutes. For example, used are a combination of a polysiloxane containing a vinyl group at its end, which is represented by the following general formula:

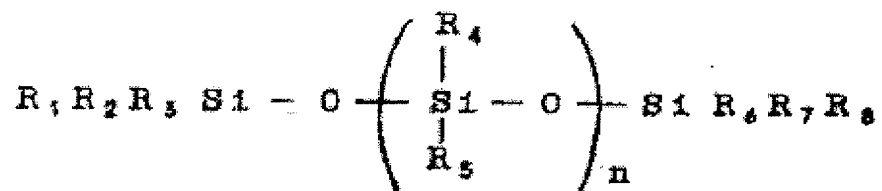


(wherein R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ are a substituted or unsubstituted monovalent hydrocarbon group such as a methyl group, an ethyl group or a fluoropropyl group, at least 70 mol% or more thereof being methyl groups),

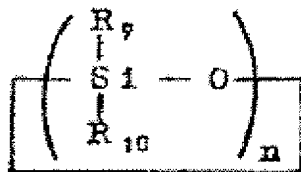
organohydrogenpolysiloxane represented by the general formula:

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Reference No.: 02-263JP (4010/38JP)



or



(wherein $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ and R_{10} represent hydrogen or a monovalent hydrocarbon group such as a methyl group or an ethyl group, and have three Si-H bonds in the molecule, at least 50 mol% or more thereof being methyl groups), and chloroplatinic acid; and, further, one containing aminoalkyl organopolysiloxane added in an appropriate amount to control the reactivity.

In addition to these, condensation reaction type hardenable silicone resins such as dealcoholized type and decarboxylated type silicone resins are also suitably used.

The mixed solution of ingredients preferably contains a combination of ingredients at a degree of polymerization such as to attain the viscosity of 5 cs to 10000 cs, desirably 10 cs to 2000 cs.

Further, it is also possible to treat materials with radiation (among others, gamma ray) for the purpose of improving

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Reference No.: 02-263JP (4010/38JP)

the adhesion force between a silicone resin and a base material.

While the stability of prostaglandin E_1 in the thus-obtained polymer can be determined by a heating abuse test, noticeable stabilizing effect has been demonstrated when comparing the amount of prostaglandin E_1 remaining in the polymer with that in a comparative example by chemical quantitation, measurement of platelet aggregation inhibitory activity, or a test for measurement of the reduction in the number of platelets.

Next, the present invention will be described specifically by way of Examples, but is not intended to be limited thereto.

Example 1

A toluene solution (900 parts) containing 0.05 g to 0.5 g of prostaglandin E_1 was mixed with 100 parts of an organopolysiloxane consisting of 98.5 mol% of $(OH_3)_2SiO$ units and 1.5 mol% of $CH_3(OH_2=OH)SiO$ units, 0.5 parts of an organohydrogenpolysiloxane represented by the formula $(OH_3(H)SiO)_3$ and 0.02 parts of chloroplatinic acid with stirring. Thereafter, each 2 ml was dispensed into small petri dishes (bottom diameter: 2.7 cm), and toluene was evaporated at 40°C. Thereafter, the solution was heated at 100°C for 30 minutes for hardening. The silicone resin film obtained was immersed in

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Reference No.: 02-263JP (4010/38JP)

a 0.1 M phosphate buffer (pH 7.4), and treated for 20 minutes under high-pressure steam sterilization conditions at 121°C. Then, the film was washed out with 2 ml of an ethanol : ethyl acetate (1 : 1 v/v) mixed liquid, and subjected to thin-layer chromatography on a silica gel E₂₅₄ plate. Chloroform : ethyl acetate : ethanol : acetic acid (200 : 200 : 25 : 10%) was used as a developing solvent, and color production was carried out by spraying a 5% phosphomolybdic acid methanol solution followed by heating to 110°C. Based on the comparison with the amount of prostaglandin E₁ before sterilization, the residual ratio was $78 \pm 7\%$. The residual ratio when prostaglandin E₁ was sterilized in a phosphate buffer was $6 \pm 3\%$.

Example 2

A prostaglandin E₁-containing silicone resin solution as in Example 1 was applied into a silicone resin tube having an inner diameter of 4 mm, and toluene was evaporated by flowing purified air at 40°C, followed by heating at 100°C for 30 minutes for hardening. The resultant was treated for 20 minutes by high-pressure steam sterilization at 121°C. This tube, at 10 cm, was filled with human fresh blood (9 volumes of blood: 1 volume of 3.8% citric acid soda) and contacted therewith for 5 minutes. Then, when the number of platelets in blood was measured and compared with that before contact, the residual

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Reference No.: 02-263JP (4010/38JP)

ratio was $92 \pm 3\%$. For comparison, when the same experiment was conducted using an uncoated silicone resin tube, the residual ratio was $84 \pm 5\%$.

⑨日本国特許庁(JP)

⑪特許出願公開

⑫公開特許公報(A)

昭54—135495

⑬Int. Cl.²
A 61 M 1/03識別記号
1 0 1⑭日本分類
94 H 0庁内整理番号
6829—4C

⑮公開 昭和54年(1979)10月20日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑯医用シリコーン樹脂

⑰特 願 昭53—42678

⑱出 願 昭53(1978)4月13日

⑲発 明 者 古田忠昭
富士市鯨島2番地の1⑳発 明 者 加山直宏
高槻市竹の内町38—14㉑出 願 人 旭化成工業株式会社
大阪市北区堂島浜一丁目2番6号

㉒代 理 人 弁理士 佐々井弥太郎

明 細 書

1.発明の名称

医用シリコーン樹脂

2.特許請求の範囲

プロスタグランジン E₁ を含有したシリコーン樹脂からなる抗血栓性医用材料。

3.発明の詳細な説明

本発明は血液チューブ、カテーテル、血液浄化用膜や人工血管等抗血栓性を必要とする医療材料を提供する新規なプロスタグランジン E₁ を含有するシリコーン樹脂に関する。

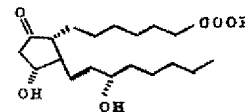
近年、人工腎臓、人工血管などの人工臓器の発展はめざましく、外科医学に一つの分野を展覧しているが、望ましくない血液凝固による血栓形成の防止は、いまだ主要な解決すべき課題として残されている。

現在、抗血栓性の高い高分子材料の一つとして、シリコーン樹脂があげられているが、いまだその抗血栓性は十分ではなく、とくに血栓形成における重要な一過程とみなされる血小板凝集を抑制す

ることはむづかしい。

又シリコーン樹脂はその機械的強度を向上させるために、微粉状シリカなどのファイラーが添加されているが、これらファイラーは血栓形成を促進すると考えられており、ファイラーのないシリコーン樹脂が検討され、さらにヘパリン等の含有物が検討されているが、いまだ充分なものは得られていない。

プロスタグランジン E₁ は次の式で示される。

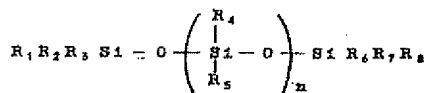


プロスタグランジン E₁ には血小板凝集の阻害、平滑筋収縮、血圧降下、ならびに抗脂肪分解等の多くの薬理活性が存在するが、とりわけ血小板凝集阻害活性の強いことは他の薬剤に^{おそれない}なることの特長であるが、熱、アルカリ、酸等に対する安定性が悪く製剤化が困難である。

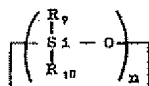
このようなプロスタグランジン E₁ の欠点を回

避し、しかも他に類をみない長所すなわち、血小板凝集に対する阻害効果のみをひき出して利用することにより、シリコン樹脂の抗血栓性を向上させようとして本発明者らは鋭意検討をすすめた結果、プロスタグランジンE₁をシリコン樹脂中に含有させることによつて、その安定性が著しく改善され、かつ意外にも、体外漏流に際して、血小板減少が著しく抑制される効果を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、プロスタグランジンE₁を適当な有機溶媒に溶解させた溶液を用いて多液硬化性シリコン樹脂の成分との混合液とし、それを他のシリコン樹脂の成分と攪拌混合したのち、ガラス板上やチューブ内面や網みひもなどに塗布し、溶媒を蒸散させたのち適当な温度条件下でシリコン樹脂を硬化させることによりシリコン樹脂の成形物を作成するか、もしくは、上記混合液から溶媒を蒸散させたのちシリコン樹脂の他の成分と攪拌混合したものを塗布し、硬化させて得られたプロスタグランジンE₁含有シリコ



もしくは



(ここでR₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀は水素又はメチル基、エチル基などの一価炭化水素基をあらわし、分子内に3個のSi-H結合を有し、少くとも50モル%以上がメチル基である)

で示される、オルガノハイドロジンポリシロキサンと塩化白金酸との組合せ、さらには反応性を制御するためにアミノアルキルオルガノポリシロキサンを適量添加したものを用いられるのである。

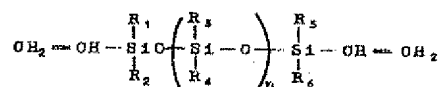
その他に脱アルコール型、脱カルボン酸型の縮合反応型硬化性シリコン樹脂も好適に用いられる。

各成分の混合液の粘度は5 cps ~ 10000 cps、望ましくは10 cps ~ 2000 cpsであるような重合度の

特開昭54-135495(2)

ン樹脂は、滅菌処理しても、その含有されたプロスタグランジンE₁の減少が抑制されることを見出したことにより完成されたものである。本発明による、シリコン樹脂にプロスタグランジンE₁を含有させたものは、その含有プロスタグランジンE₁が著しく安定化されている。

本発明に用いられる硬化性シリコン樹脂としては、120℃、1時間より緩和な温度条件、より好ましくは100℃、30分の温度条件下で硬化する樹脂であれば良い。たとえば一般式



(ここで、R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆はメチル基、エチル基、フルオロプロピル基などの置換もしくは非置換一価炭化水素基であり、その少くとも70モル%以上がメチル基である)で示される、末端にビニル基を含有するポリシロキサンと一般式

ものの組合せが好ましい。

さらにシリコン樹脂と基材との接着力向上を目的に材料を放射線(とりわけγ線)処理を行うこともできる。

このようにして得られた該重合体中でのプロスタグランジンE₁の安定性については加熱虐待試験によつて求めることができるが、該重合体中におけるプロスタグランジンE₁の残存量を化学的定量、血小板凝集阻害活性測定あるいは血小板数減少測定試験によつて対照例と比較した結果、顕著な安定化効果が証明された。

つぎに本発明を具体的に実施例をあげて説明するが、これにより本発明を制限するものではない。

実施例1

(OH₃)₂SiO単位98.5モル%、CH₃(CH₂=CH)SiO単位1.5モル%よりなるオルガノポリシロキサン100部、(OH₃(H)SiO)₃なるオルガノハイドロジンポリシロキサン0.5部、塩化白金酸0.02部と、プロスタグランジンE₁を0.05~0.5g含有するトルエン溶液900部とを攪拌、混合したのち、各

2 mlずつ、小さなシヤレ（底直径 2.7 cm）に分注し、40℃でトルエンを蒸散させたのち、100℃、30分間加熱し、硬化させた。得られたシリコン樹脂膜を0.1 Mリン酸緩衝液（pH 7.4）中に浸し、121℃の高压蒸気滅菌条件で20分間処理したのち、該膜をエタノール：酢酸エチル（1：1 V/V）混合液2 mlで洗い出し、シリカゲル₆₀プレート状で薄層クロマトグラフィーを行つた。展開溶媒にはクロロホルム：酢酸エチル：エタノール：酢酸（200：200：25：10 %）を用い、発色は5 %リンモリブデン酸メタノール溶液を噴霧後110℃に加熱することにより行つた。滅菌前のプロスタグランジン E₁ の量と比較したところ、残存率は78 ± 7 %であつた。またプロスタグランジン E₁ をリン酸緩衝液中で滅菌した場合の残存率は6 ± 3 %であつた。

実施例 2

実施例 1 と同様のプロスタグランジン E₁ 含有シリコン樹脂液を内径 4 mm のシリコン樹脂チューブ内に塗布し、40℃の清浄空気を流すこと

特開昭54-135495(3)

により、トルエンを蒸散させたのち、100℃、30分加熱し、硬化させた。このものを121℃の高压蒸気滅菌で20分間処理した。このチューブ10 cmにヒト新鮮血液（血液9容：3.8 %クエン酸ソーダ1容）を充填し、5分間接触させたのち、血液中の血小板数を測定し、接触前の血小板数を比較したところ、残存率は92 ± 3 %であつた。比較のために、未コーティングシリコン樹脂チューブにより同様の実験を行つたところ、残存率は84 ± 5 %であつた。

出願人：旭化成工業株式会社

代理人：弁理士 佐々井 彌太郎